

PCT
 WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
 Internationales Büro
 INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
 INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : A61L	A2	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 98/48851 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 5. November 1998 (05.11.98)																		
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP98/02527		Heribert [DE/DE]; Undinestrasse 38, D-12203 Berlin (DE). SPECK, Ulrich [DE/DE]; Fürstendamm 20, D-13465 Berlin (DE). DUDA, Stephan [DE/DE]; Weilerhalde 32, D-72070 Tübingen (DE). TEPE, Gunnar [DE/DE]; Im Heckenwert 5, D-72127 Wankheim (DE). NOLL, Bernhard [DE/DE]; Dresdener Strasse 104, D-01705 Freital (DE). GÖRNER, Heidemarie [DE/DE]; Warthaer Strasse 62, D-01157 Dresden (DE).																		
(22) Internationales Anmeldedatum: 29. April 1998 (29.04.98)		(81) Bestimmungsstaaten: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, GM, GW, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).																		
(30) Prioritätsdaten: <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 33%;">197 18 342.5</td> <td style="width: 33%;">30. April 1997 (30.04.97)</td> <td style="width: 33%;">DE</td> </tr> <tr> <td>197 18 341.7</td> <td>30. April 1997 (30.04.97)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>197 18 340.9</td> <td>30. April 1997 (30.04.97)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>197 24 223.5</td> <td>3. Juni 1997 (03.06.97)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>197 24 229.4</td> <td>3. Juni 1997 (03.06.97)</td> <td>DE</td> </tr> <tr> <td>197 24 230.8</td> <td>3. Juni 1997 (03.06.97)</td> <td>DE</td> </tr> </table>		197 18 342.5	30. April 1997 (30.04.97)	DE	197 18 341.7	30. April 1997 (30.04.97)	DE	197 18 340.9	30. April 1997 (30.04.97)	DE	197 24 223.5	3. Juni 1997 (03.06.97)	DE	197 24 229.4	3. Juni 1997 (03.06.97)	DE	197 24 230.8	3. Juni 1997 (03.06.97)	DE	(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): SCHERRING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13353 Berlin (DE).
197 18 342.5	30. April 1997 (30.04.97)	DE																		
197 18 341.7	30. April 1997 (30.04.97)	DE																		
197 18 340.9	30. April 1997 (30.04.97)	DE																		
197 24 223.5	3. Juni 1997 (03.06.97)	DE																		
197 24 229.4	3. Juni 1997 (03.06.97)	DE																		
197 24 230.8	3. Juni 1997 (03.06.97)	DE																		
(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): DINKELBORG, Ludger [DE/DE]; Ortwinstrasse 7, D-13465 Berlin (DE). BLUME, Friedhelm [DE/DE]; Nusshäuserstrasse 47 t, D-13404 Berlin (DE). HILGER, Christoph-Stephan [DE/DE]; Ostendener Strasse 3a, D-13353 Berlin (DE). HELDMANN, Dieter [DE/DE]; Krefelder Strasse 31, D-10555 Berlin (DE). PLATZEK, Johannes [DE/DE]; Grottkauer Strasse 55, D-12621 Berlin (DE). NIEDBALLA, Ulrich [DE/DE]; Gosslerstrasse 28A, D-14195 Berlin (DE). MIKLAUTZ,		Veröffentlicht <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>																		
(54) Title: STENTS WITH A RADIOACTIVE SURFACE COATING, PROCESSES FOR PRODUCING THE SAME AND THEIR USE FOR RESTENOSIS PREVENTION																				
(54) Bezeichnung: OBERFLÄCHLICH RADIOAKTIV BESCHICHTETE STENTS, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND IHRE VERWENDUNG ZUR RESTENOSEPROPHYLAXE																				
(57) Abstract <p>Radioactive stents are characterised in that the surface of the stent is coated with a radioactive isotope. Also disclosed are processes for producing the same.</p>																				
(57) Zusammenfassung <p>Die Erfindung betrifft radioactive Stents, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent oberflächlich mit dem radioaktiven Isotop beschichtet ist, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.</p>																				

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauritanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Oberflächlich radioaktiv beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe

5 Die Erfindung betrifft oberflächlich radioaktiv beschichtete Stents, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Restenoseprophylaxe.

Stand der Technik

Radioaktive Stents sind Stand der Technik (EP 0433011, WO 94/26205, US 5176617).

10 Stents sind Endoprothesen, die die Offenhaltung gangartiger Strukturen in Körpern von Menschen oder Tieren ermöglichen (z.B. Gefäß-, Ösophagus-, Trachea-, Gallengangstent). Sie werden als palliative Maßnahme bei Verengungen durch Verschluß (z.B.: Atherosklerose) oder Druck von außen (z.B. bei Tumoren) verwendet. Radioaktive Stents werden beispielsweise nach gefäßchirurgischen Eingriffen oder interventionell 15 radiologischen Eingriffen (z.B. Ballonangioplastie) zur Restenoseprophylaxe eingesetzt. Derartige radioaktive Stents können beispielsweise durch Aktivierung eines nichtradioaktiven Stents mittels Bestrahlung mit Protonen oder Deuteronen aus einem Zyklotron hergestellt werden (WO 94/26205). Dieses Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents wird Ionenimplantation genannt.

20 Es besteht nun das Problem, daß einerseits am Ort der Anwendung der Stents in der Regel kein Zyklotron verfügbar ist, um eine Aktivierung der Stents vorzunehmen, und andererseits der aktivierte Stent aufgrund der z.T. kurzen Halbwertszeit der aktivierte Isotope und aus Strahlenschutzgründen nicht beliebig lager- und transportierbar ist.

25 Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, Stents und neue Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen, die unabhängig von einem Zyklotron aktiviert werden können. Insbesondere ist es Aufgabe der Erfindung, Stents zur Verfügung zu stellen, die unabhängig von einem Zyklotron mit einem vorher ausgewählten radioaktiven Isotop beschichtet werden können.

30 Diese Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebenen Stents und die Verfahren zu deren Herstellung gelöst, wie sie in den Patentansprüchen gekennzeichnet sind.

Beschreibung der Erfindung

35 Die oben beschriebene Aufgabe wird durch die nachfolgend beschriebenen Herstellungsverfahren für radioaktive Stents gelöst. Im Gegensatz zur Ionenimplantation beruhen die erfindungsgemäßen Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents auf chemischen bzw. elektrochemischen Methoden.

40 Im Rahmen der vorliegenden Anmeldung sollen für radioaktive Isotope die Schreibweisen nnX und $X-nn$ (X: Elementsymbol, nn: Massenzahl) als synonym gelten (Beispiel: ^{110}Ag entspricht Ag-110).

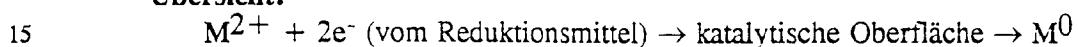
45 Die oben geschilderte Aufgabe wird in einer **ersten Variante** durch ein Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Stents gelöst, bei dem eine chemische Abscheidung des radioaktiven Isotops auf dem Stent erfolgt.

Hierzu wird der ausgewählte Stent in eine Lösung getaucht, die das radioaktive Isotop enthält. Das radioaktive Isotop wird dann chemisch auf dem Stent abgeschieden. In Abhängigkeit von den ausgewählten Materialen des Stents einerseits und des abzuscheidenden radioaktiven Isotops andererseits kommen zwei Möglichkeiten der Abscheidung in Betracht:

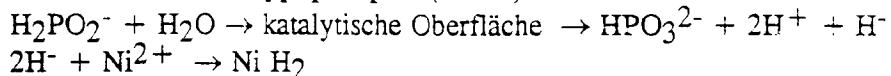
1) **Chemische Reduktion**

10 Bei der chemischen Reduktion wird der Lösung, die das radioaktive Isotop in gelöster Form sowie den Stent enthält, ein Reduktionsmittel (z.B. SnCl_2 , KBH_4 , Dimethylboran, Formaldehyd, Natriumhypophosphit) zugesetzt.

Übersicht:

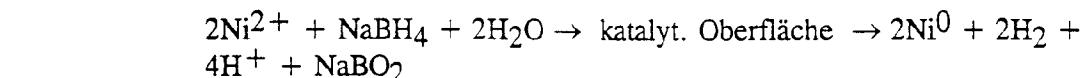
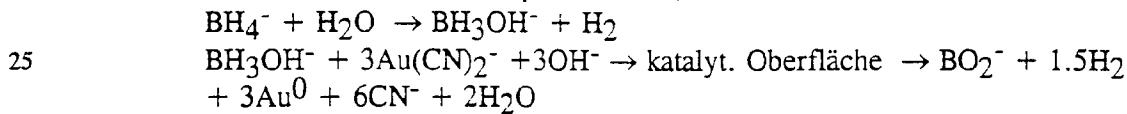


Reduktionsmittel Hypophosphit (bei Ni)



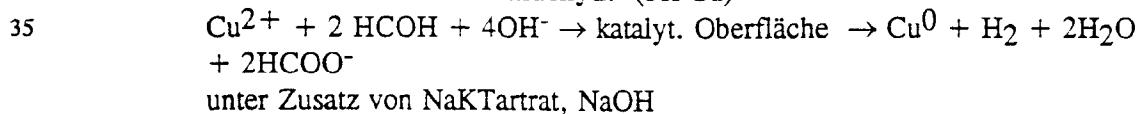
20 Zusatz von Citrat, Acetat, Fluorid, Succinat, Lactat, Propionat
 $\text{pH} = 4 - 11$

Reduktionsmittel NaBH_4 (bei Au, Ni)



Zusätze von Dimethylammoniumboran, Borsäure, Citronensäure, Malonsäure, Glycerin, Pyrophosphat, Apfelsäure, $\text{pH} = 4 - 10$

Reduktionsmittel Formaldehyd: (bei Cu)



Reduktionsmittel Hydrazin: (bei Pd, Pt)

40 Pd, Pt unter Zusatz von NH_4OH , EDTA,

Reduktionsmittel Dimethylaminboran ($(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3$) (bei Au, Ag)

$(\text{CH}_3)_2\text{NH}\cdot\text{BH}_3 + \text{OH}^- \rightarrow \text{katalyt. Oberfläche} \rightarrow \text{BH}_3\text{OH}^- + (\text{CH}_3)_2\text{NH}$
 Au und Ag aus cyanidischen Bädern

45 Nach 1 Minute bis 10 Stunden wird der Stent aus der jeweiligen Lösung genommen und gewaschen. Der Stent ist oberflächlich mit dem radioaktiven Isotop beschichtet.

5 Auf diese Weise können zum Beispiel Radioisotope der Elemente Ag, Au, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, P, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y auf metallischen Stents (z.B. Stahl, Nitinol) abgeschieden werden.

2) Chemische Fällung

10 Bei der chemischen Fällung wird der Lösung, die das radioaktive Isotop in gelöster Form sowie den Stent enthält, ein Fällungsmittel (z.B. Oxalsäure, Phosphorsäure oder deren Salze oder Na_2CO_3) zugesetzt.

15 Auf diese Weise können zum Beispiel Radioisotope der Elemente Ag, Au, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y auf metallischen Stents (z.B. Stahl, Nitinol) abgeschieden werden.

15 Die oben geschilderte Aufgabe wird in einer **zweiten Variante** dadurch gelöst, daß das radioaktive Isotop mittels eines Haftvermittlers auf der Oberfläche des Stents fixiert ist.

20 Die erfindungsgemäße Vorrichtung besteht somit aus dem metallischen Grundkörper des Stents, aus einem Haftvermittler auf der Oberfläche des Stents und einem daran haftenden radioaktiven Isotop.

25 Als Grundkörper können die handelsüblichen Gefäßimplantante verwendet werden, z.B. ein Wiktor-Stent, ein Strecker-Stent oder ein Palmaz-Schatz Stent.

30 So ist es beispielsweise möglich, modifizierte Polyurethane zu verwenden, die ihrerseits Komplexbildner enthalten.

35 Als Haftvermittler können aber auch Peptide verwendet werden, die einerseits einen Komplexbildner tragen und andererseits spezifisch an das Metall des Stents binden. Beispiele für diese Verbindungen sind markierte Endothelinderivate, wie sie z.B. in EP 606683, DE 4425778, DE 43 37 600, DE 4337599 und DE 19652374 beschrieben sind (z.B. Tc-99m-Asp-Gly-Gly-Cys-Gly-Cys-Phe-(Dr-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp).

40 Als Haftvermittler können auch Fette verwendet werden, die einen Komplexbildner tragen. Beispiele hierfür sind die lipophile Reste tragenden Komplexbildner, die in DE 43 40 809, EP 450742, EP 438206, EP 413405 oder WO 96/26182 genannt sind.

45 Darüber hinaus kann als Haftvermittler auch Gold in Kombination mit einem thiolgruppenhaltigen Komplexbildner verwendet werden. Es ist bekannt, daß thiolgruppenhaltige Verbindungen eine erhöhte Affinität zu goldbeschichteten Oberflächen zeigen (H. Schönherr et al. J.Am.Chem.Soc. 118 (1996), 13051-13057). Überraschenderweise ist auf der Oberfläche des Stents befindliches elementares Gold in der Lage, auch spezifisch Komplexbildner zu fixieren, sofern sie Thiolgruppen aufweisen. Die Komplexbildner fixieren ihrerseits die radioaktiven Isotope.

Komplexbildner im Sinne dieses Dokumentes sind z.B. DTPA, DOTA, DO3A, EDTA, TTHA, MAG₂-Amide, MAG₃-Amide und deren Derivate.

5 Als radioaktive Isotope können die radioaktiven Isotope der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, C, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, P, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, S, Sb, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y verwendet werden.

Die Erfindung betrifft daher radioaktive Stents, dadurch gekennzeichnet, daß das
10 radioaktive Isotop mittels eines Haftvermittlers auf der Oberfläche des Stents fixiert ist.

Die erfindungsgemäßen Stents können beispielhaft folgendermaßen hergestellt werden:

A. Peptid als Haftvermittler

15 A.1 Zunächst wird ein Peptid ausgewählt, das seinerseits in der Lage ist, Schwermetallionen zu komplexieren. Dieses wird durch Umsetzung mit dem radioaktiven Isotop (z.B. ¹⁸⁶Re oder ¹⁸⁸Re) gegebenenfalls zusammen mit einem Reduktionsmittel aktiviert.

20 Das radioaktiv markierte Peptid wird in einem Lösemittel (z.B. Wasser, Phosphatpuffer) gelöst und der Stent in die Peptidlösung eingetaucht. Nach Entnahme des Stents aus der Peptidlösung wird er in einer Trockenkammer bei Raumtemperatur getrocknet. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

25 A.2 In einer Variante des Verfahrens wird der unbeschichtete Stent zunächst mit dem nichtaktivierten Peptid beschichtet. Der so beschichtete Stent wird dann in eine Lösung getaucht, die das radioaktive Metall (z.B. ¹⁸⁶Re oder ¹⁸⁸Re) gegebenenfalls zusammen mit einem Reduktionsmittel (z.B. SnCl₂) enthält und somit mit diesem Isotop beladen. Nach Waschen des Stents ist dieser
30 gebrauchsfertig.

B. Fett als Haftvermittler

35 B.1 Ein unbeschichteter Stent wird zunächst mit einer lipophilen Verbindung (z.B. 3,9-Bis(carboxymethyl)-6-bis(octadecyl)-aminocarbonylmethyl-3,6,9-triazaundecansäure, WO 96/26182) als Haftvermittler beschichtet. Diese lipophile Verbindung trägt einen DTPA-Rest als Komplexbildner. Der Stent kann direkt in die Verbindung oder eine Lösung davon getaucht werden. Nach Beschichtung des Stents mit der Verbindung wird er mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z.B. ⁹⁰YCl₃) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

40 B.2 In einer Variante dieses Verfahrens erfolgt die Beschichtung des Stents zweistufig. Dazu wird zunächst der Stent mit einem lipophilen Verbindung behandelt, welche Aminogruppen trägt. Anschließend werden die Aminogruppen mit DTPA-Monoanhydrid umgesetzt, wie es in der Literatur beschrieben ist. Der Stent weist nun eine Beschichtung auf, die Komplexbildner (hier: DTPA) trägt. Der derartig beschichtete Stent wird anschließend mit einer

5

Lösung des radioaktiven Metalls (z.B. $^{90}\text{YCl}_3$) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

C. Gold / thiolgruppenhaltiger Komplexbildner als Haftvermittler

5

C.1 Ein unbeschichteter Stent wird zunächst elektrochemisch (durch innere Elektrolyse, Zementation) mit elementarem Gold beschichtet. Der goldbeschichtete Stent wird dann in eine wässrige Lösung eines thiolgruppenhaltigen Komplexbildners (z.B. N,N-dimethyl-2-(3,3,5,11,13,13-hexamethyl-1,2-dithia-5,8,11-triazacyclotridecan-8-yl)-ethylamin oder das Kopplungsprodukt von 11-Amino-undecyl-1-thiol mit DTPA-Bis-Anhydrid) getaucht. Der thiolgruppenhaltige Komplexbildner haftet an dem goldbeschichteten Stent. Der derartig vorbereitete Stent wird nun mit einer Lösung des radioaktiven Metalls (z.B. $^{67}\text{CuSO}_4$) versetzt. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

10 Der Komplexbildner kann auf der Oberfläche des Stents synthetisiert werden. Es ist möglich zunächst nur einen Baustein des Komplexbildners auf den goldbeschichteten Stent aufzutragen und diesen Baustein dann mit weiteren Teileinheiten zu kuppeln. Diese Vorgehensweise ist detailliert in den Beispielen beschrieben.

15 20 25 C.2 In einer Variante dieses Verfahrens wird der goldbeschichtete Stent mit einer Lösung des thiolgruppenhaltigen Komplexbildners versetzt, der seinerseits bereits ein radioaktives Isotop komplexiert. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

30 35 C.3 In einer Variante dieses Verfahrens wird der goldbeschichtete Stent mit einer Lösung des thiolgruppenhaltigen Verbindung versetzt, die ihrerseits ^{35}S enthält. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

40 45 C.4 In einer weiteren Variante dieses Verfahrens wird der goldbeschichtete Stent mit einer Lösung des thiolgruppenhaltigen Komplexbildners versetzt, wobei die Thiolgruppe mit ^{35}S markiert ist und der Komplexbildner bereits ein radioaktives Isotop (z.B. ^{67}Cu) komplexiert. Nach Waschen des Stents ist dieser gebrauchsfertig.

Die oben beschriebenen Verfahren werden im allgemeinen bei Temperaturen von 0-100°C durchgeführt. Bei der Beschichtung des Stents mit dem Haftvermittler können in Abhängigkeit von dem jeweiligen Haftvermittler Lösemittel eingesetzt werden. Bei Einsatz eines nichtwässrigen Lösemittels soll dieses vor der Implantation entfernt werden.

40 45 Die Stents können auch mit zwei oder mehr verschiedenen Isotopen beschichtet werden. Insbesondere ist es möglich, kurz- und langlebige Isotope gemeinsam auf einem Stent aufzutragen (beispielsweise ^{55}Co mit ^{55}Fe , ^{35}S mit ^{67}Cu oder ^{99}Mo mit ^{57}Co).

Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebenen Verfahren

sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

5 Die Erfindung betrifft weiterhin in einer **dritten Variante** ein Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents, das dadurch gekennzeichnet ist, daß ein nichtradioaktiver Stent in eine Lösung, die mindestens ein radioaktives Isotop in ionischer Form enthält, getaucht wird und das Isotop dann chemisch auf dem Stent abgeschieden wird.

10 Die oben geschilderte Aufgabe wird erfundungsgemäß durch eine elektrochemische Abscheidung des radioaktiven Metallisotops auf dem Stent gelöst. Hierzu wird der ausgewählte Stent in eine Lösung getaucht, die das radioaktive Metallisotop enthält. Das radioaktive Isotop wird dann elektrochemisch abgeschieden. In Abhängigkeit von den ausgewählten Materialien des Stents einerseits und des abzuscheidenden radioaktiven Isotops andererseits kommen zwei Möglichkeiten der Abscheidung in Betracht:

15 I) Galvanisierung (äußere Elektrolyse)
 Bei der Galvanisierung wird das gelöste radioaktive Isotop reduktiv durch Anlegen von elektrischem Gleichstrom auf dem als Kathode geschalteten Stent abgeschieden.

20 Auf diese Weise kann zum Beispiel Kupfer, Technetium, Rhenium, Silber oder Indium auf elektrisch leitenden Stents (z.B. Stahl, Nitinol) abgeschieden werden.

25 II) Zementation (innere Elektrolyse)
 Bei der Zementation wird das gelöste edlere radioaktive Isotop auf dem unedleren Stentmaterial ohne Anlegen von elektrischem Strom aufgrund der Stellung der Materialien in der Spannungsreihe der Metalle abgeschieden.

30 Auf diese Weise kann zum Beispiel Gold, Silber oder Kupfer auf metallischen Stents (z.B. Stahl, Nitinol) abgeschieden werden.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

35 Für die Beschichtung metallischer Stents erweisen sich zwei elektrochemische Prozesse als besonders geeignet: die Galvanisierung (elektrolytische Beschichtung) und die Zementation (innere Elektrolyse). Das Verfahren mit der größeren Anwendungsbreite ist die Galvanisierung, denn sie ermöglicht auch die Beschichtung mit einem elektrochemisch negativeren Material als es das des Stents ist. Die Beschichtung ermöglicht auch chemische Reaktionen - beispielsweise reduktive Prozesse.

40 Von der Anwenderfreundlichkeit her gesehen, ist die Zementation das bessere Verfahren: der Stent wird in die Lösung eines elektrochemisch positiveren Elementes gegeben und ohne Fremdstrom erfolgt die Beschichtung.

45 Durch geeignete Zellenform kann der Überschuß an Beschichtungsmaterial klein gehalten werden. Die erforderliche Rührung kann durch einen Magnetrührer oder durch Bewegen des Stents mit der Hand bewirkt werden. Da bei diesen Verfahren nur geringe Stoffmengen aufgebracht werden, ist das Rühren mit der Hand vertretbar. Das gleiche gilt auch für Reaktionen bei erhöhter Temperatur: bei der Kürze der Zeit ist eine Thermostatierung nicht zwingend, sondern es reicht das Vorwärmen.

Die Beschickung der Zellen (Abb. 1,2) kann mit Injektionsspritzen oder - bei größeren Stents - mit Hilfe von Dosierpumpen erfolgen. Bei diesen größeren Zellen ist es sinnvoll, gebrauchte Elektrolytlösung (aktiv) und Waschflüssigkeit (inaktiv) zu trennen, um so das Volumen an aktiver Flüssigkeit klein zu halten.

5 Bei den in Abb. 1,2 beschriebenen Zellen wird der Stent mit seinem Träger in das Gefäß gestellt, wobei eine erhöhte Stelle mit einer Mulde für die Positionierung sorgt. Diese Mulde enthält im Falle einer Galvanierzelle ein Pt-Blech als Kontakt für den als Kathode geschalteten Stent. An der Zellenwand befindet sich ein Pt-Netz als Anode. Durch Einsatz eines mit der Anode elektrisch leitend verbundenen ringförmigen Bleches aus 10 einem anderen Metall kann so auch mit einer Zinn-, Zink- oder Kupferanode gearbeitet werden.

Der Einsatz des Stents mit seinem Träger hat den Vorteil, daß die Innenseite des Stents abgeschirmt ist und so dort keine Beschichtung erfolgt. Die Beschichtung erfolgt nur an den Stellen, die gegen das Gefäß gerichtet sind.

15 Da durch die Beschichtung eine Restenose unterdrückt wird, kann - besonders bei Edelstahl - ein Elektropolieren des Rohstents unterbleiben.

Möglichkeiten der elektrochemischen Markierung von Stents:

Galvanostatische Abscheidung

20 Hierzu genügt eine Batterie (1,5 - 12 V) welche mit einem veränderbaren Widerstand und 2 Elektrodenklemmen verbunden ist. Das zu beschichtende Metall wird als Kathode geschaltet. Als Anode sollte ein Edelmetall, vorzugsweise Platin verwendet werden. Die Elektrolysedauer beträgt 20 Sekunden bis 30 Minuten. Es wird bei Temperaturen von 0° - 80 °C, bevorzugt jedoch bei Raumtemperatur, gearbeitet.

25 Cu: (z.B. Cu-67, β und γ Str., $t_{1/2} = 61,9$ h)
aus Pyrophosphatbädern der nachstehenden Zusammensetzung:
 Cu^{2+} : 20 - 40 g
 $(\text{P}_2\text{O}_7)^{4-}$: 15 - 250 g

30 NO_3^- : 5 - 10 g
 NH_3 : 1 - 3 g
 $(\text{HPO}_4)^{2-}$: < 110 g
pH : 8 - 9
I : 1 - 8 A/dm²

35 aus alkalischen CuCN Bädern bei pH 12.2 - 12.8
aus sauren Bädern von

- Sulfat-Oxalat-Borsäure
- CuCl / NaThiosulfat
- Fluorborat, Fluorsilikat, Formiat

40 • Cu^{II}/Glukonat, Lactat, Maleat, Tartrat
I = 1 - 2.5 A/dm²
U = 0.2 - 6 V
pH = 1.2

Au: (Au-199, $t_{1/2} = 3$ d, β und γ Str.)
 aus cyanidischen Bädern unter Zusatz von Phosphat und Citrat bei pH 5 - 12,
 aus Bädern von $\text{NH}_4\text{ClKAuCN}_2$ unter Zusatz von Thioharnstoff bei pH 6.5 - 7
 $I = 0.1 - 0.6 \text{ A/dm}^2$

5

In: aus cyanidischen Bädern bei pH = 0 - 1
 aus Fluorborat Bädern unter Zusatz von Weinsäure bei pH 1
 $\text{In}_2(\text{SO}_4)_3$ pH 2-3 / oder Sulfamat und Tartrat

10 Re: aus Perhenat Re-186

Citrat + H_2SO_4 , pH 1-5
 $I = 1 - 15 \text{ A/dm}^2$

Ni: aus NiSO_4 /Borsäure oder aus Acetat-, Fluorborat- oder Sulfamatbädern,

15 pH = 1 - 5

$I = 2 - 30 \text{ A/dm}^2$

Pt, Rh, Pd, Ru:

(Pt-197, $t_{1/2} = \beta$ Str.)

20 $I = 1 - 4 \text{ A/dm}^2$

Ru aus $(\text{NH}_3)_4(\text{Ru}_2\text{NC}_1\text{H}_2\text{O})_2$ oder Sulfamat

Rh aus dem Sulfat oder Phosphat unter Zusatz von H_2SO_4

pH = 1 - 2

Pd aus $\text{Pd}(\text{NH}_3)_4\text{Br}_2$, ETDA,

25 Pt aus $\text{H}_2\text{Pt}(\text{NO}_2)_2\text{SO}_4$ unter Zusatz von NH_4NO_2 , NH_3

Sulfamat

$\text{H}_2\text{Pt}(\text{NO}_2)_2\text{SO}_4$ unter Zusatz von H_2SO_4

$\text{K}_2\text{Pt}(\text{OH})_6$ unter Zusatz von KOH und/oder Ethylamin

H_2PtCl_6 in sauren Bädern unter Zusatz von HCl

30

Ag: (Ag-110, $t_{1/2} = 250\text{d}$)

aus cyanidischen Bädern unter Zusatz von KOH

35 Elektrochemische Abscheidung

Die Markierung des Stents erfolgt durch elektrochemische Abscheidung des radioaktiven Metalls entsprechend seines elektrochemischen Potentials in Bezug zum Potential des Stentmetalles. Die Abscheidung wird in einem geeigneten Elektrolyten und ausgewählten Reaktionsbedingungen durchgeführt. Ein besonders geeigneter Elektrolyt ist Salzsäure in den Konzentrationen 0,75 N und 1 N. Auf diese Weise können alle Radioisotope von Metallen, deren elektrochemisches Potential positiver als das des Stentmetalls ist, abgeschieden werden.

45 Es hat sich gezeigt, daß nach der elektrochemischen Abscheidung des radioaktiven Metalls teilweise noch unspezifisch gebundene Aktivität auf dem Stent haftet. Um

diese zu entfernen, wird der Stent mit einer Lösung behandelt, die einen Elektrolyten (z.B. NaCl), ein Reduktionsmittel und eine Hydroxycarbonsäure (z.B. SnCl₂ und Gentisinsäure) oder einen Alkohol und lipophile Kationen (z.B. alkoholische Tetrabutylammoniumbromid-Lösung) enthält.

5

Ansließend kann der so hergestellte Stent noch mit einem Polymer versiegelt werden. Als Polymer geeignet ist z.B. ein Polyacrylat.

Alle Stents können auch mit zwei oder mehr verschiedenen Isotopen beschichtet werden. 10 Insbesondere ist es möglich, kurz- und langlebige Isotope gemeinsam auf einem Stent aufzutragen (beispielsweise ⁵⁵Co mit ⁵⁵Fe oder ⁹⁹Mo mit ⁵⁷Co).

Mit den beschriebenen Verfahren ist es möglich, radioaktive Stents herzustellen, die 15 oberflächlich mindestens ein Radioisotop der Elemente Ag, Au, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y enthalten.

Die Erfindung betrifft daher derartige Stents, sowie die Verfahren zu ihrer Herstellung. 20 Die nötigen Arbeitsgänge zur Durchführung der oben prinzipiell beschriebener Verfahren sind dem Fachmann bekannt. Spezielle Ausführungsformen sind detailliert in den Beispielen beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Stents lösen die eingangs beschriebene Aufgabe. Stents können durch die offenbarten Verfahren problemlos und exakt dosiert radioaktiv markiert werden. Die erfindungsgemäßen Stents sind physiologisch gut verträglich. Wie im 25 Tiermodell gezeigt werden konnte wird die Restenose nach Ballondenudation durch Implantation der erfindungsgemäßen Stents signifikant inhibiert.

Der besondere Vorteil der erfindungsgemäßen Stents ist, daß der Mediziner vor Ort einen 30 (nichtradioaktiven) Stent nach seinen Bedürfnissen auswählen und den ausgewählten Stent dann durch das beschriebene Verfahren aktivieren kann. Die wenigen dazu nötigen Stoffe und Lösungen können entsprechend vorbereitet angeliefert werden, so daß der entsprechende Mediziner nur noch den unbeschichteten Stent in der vorgegebenen 35 Reihenfolge in die einzelnen Lösungen tauchen muß. Die Erfindung betrifft somit auch solche für die erfindungsgemäßen Verfahren vorbereiteten Stoffe, Lösungen und Zubereitungen (Kits).

Ausführungsbeispiele:

10

Die folgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand erläutern, ohne ihn auf diesen beschränken zu wollen.

5

Beispiel 1**Y-90-Direktmarkierung eines Wiktor-Stents**

10 Ein Wiktor-Stent (22,85mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2ml gesättigter Natriumoxalat-Lösung überschichtet. Man setzt 37MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung hinzu und erhitzt für 30min auf 60°C. Anschließend wird der Stent entnommen und 3x mit 5ml 0,9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 0,88MBq Y-90.

15

Beispiel 2**Tc-99m-Beschichtung von Strecker-Stents**

20 Ein Strecker-Stent (6,51 mg, SS/5-4, Boston Scientific) wird mit 726 µl Natriumper-technetat-Lösung (231,9 MBq) überschichtet. Man gibt 100 µl Zinn-(II)-chlorid-dihydratlösung (5 mg SnCl₂ · 2H₂O/1 ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert abschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und 3 x für 15 min mit 726 µl 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 726 µl 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad. Der getrocknete Strecker-Stent trägt eine Aktivität von 1,1 MBq-Tc-99m/6,51 mg (≈ 29,7 µCi/6,51 mg ≈ 4,6 µCi/1 mg).

30

Beispiel 3
Re-186-Beschichtung von Strecker-Stents

Ein Strecker-Stent (6,60 mg, SS/5-4, Boston Scientific) wird mit 736 µl Natrium-perrhenat-Lösung (240,2 MBq) überschichtet. Man gibt 100 µl Zinn-(II)-chlorid-dihydratlösung (5 mg SnCl₂ · 2H₂O/1 ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert abschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und 3 x für 15 min mit 736 µl 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 736 µl 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad. Der getrocknete Strecker-Stent trägt eine Aktivität von 1,0 MBq-Re-186/6,6 mg (≈ 27 µCi/6,6 mg ≈ 4,1 µCi/1 mg).

40

Beispiel 4

45 **Tc-99m-Beschichtung von Strecker-Stents**

Ein Wiktor-Stent (22,92 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2,56 ml Natriumper-technetat-Lösung (911,5MBq) überschichtet. Man gibt 256 µl Zinn-(II)-chlorid-

II

dihydrat-Lösung (5 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /1 ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert abschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und 3 x für 15 min mit 2,56 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 2,56 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad. Der getrocknete Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 5,9 MBq-Tc-^{99m}/22,92 mg
($\equiv 159,5 \mu\text{Ci}/22,92\text{mg} \equiv 6,9 \mu\text{Ci}/1\text{ mg}$).

Beispiel 5

10 Re-186-Beschichtung von Wiktor-Stents

Ein Wiktor-Stent (22,31 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2,5 ml Natriumperrhenat-Lösung (884,1 MBq) überschichtet. Man gibt 249 μl Zinn-(II)-chlorid-dihydrat-Lösung (5 mg $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ /1 ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert abschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und 3 x für 15 min mit 2,5 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 2,5 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad.
20 Der getrocknete Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 5,2 MBq-Re-186/22,31 mg
($\equiv 140,5 \mu\text{Ci}/22,31\text{ mg} \equiv 6,3 \mu\text{Ci}/1\text{ mg}$).

Beispiel 6

25 Applikation eines mit Tc-99m beschichteten Wiktor-Stents in der abdominalen Aorta von Kaninchen

Der Wiktor-Stent (Modell 6570, Medtronic) wurde wie in Beispiel 4 beschrieben, mit 30 Tc-99m beschichtet. Einem narkotisierten (Rompun/Ketavet 1:2) weißen Neuseeländer Kaninchen (3,2 kg Körpergewicht) wurde die A-femoralis freigelegt. Über eine 5 F-Schleuse wurde der markierte Wiktor-Stent in das Gefäß eingeführt und durch Inflation des Ballonkatheters in der infrarenalen Aorta fixiert. Anschließend wurde der Katheter entfernt und sowohl die A. femoralis als auch die Wunde vernäht. Über einen Zeitraum 35 von 8 h nach Applikation des Stents wurden Ganzkörperszintigramme mit Hilfe einer handelsüblichen Gammakamera angefertigt. 5 h nach Applikation des Stents wurde ein Szintigramm angefertigt. Aktivität konnte nur im Bereich des sich in der infrarenalen Aorta des Tieres befindlichen Stents lokalisiert werden. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde keine detektierbare Aktivität vom Stent abgespült. Nach 8 h 40 wurde das Kaninchen getötet, der Stent entnommen und die Aktivität im Gammazähler gemessen. Die am Stent haftende Aktivität war, unter Berücksichtigung des radioaktiven Zerfalls von ^{99m}Tc in ⁹⁹Tc, genauso hoch wie zu Versuchsbeginn.

Beispiel 7

12

Markierung eines Strecker-Stents mit Cu-67

5 In eine Zementationszelle (Abb. 2a) wird ein Strecker-Stent (1993 mg) in eine alkalische Kupfersulfat/Kalium-Natriumtartratlösung mit einer Aktivität von 47,3 MBq gegeben. Nach Zusatz von Formaldehydlösung erfolgt die Abscheidung von elementaren Kupfer. Die aktive Lösung wird entfernt und der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Er zeigt eine Aktivität von 1,63 MBq.

10 Cu SO₄·5H₂O 500 mg/100 ml
 KNaC₄H₄O₆·4H₂O 2500 mg/100 ml
 NaOH 700 mg/100 ml
 HCOH (37 %) 1 ml/100 ml
 T 20°C

15

Beispiel 8**Markierung eines Nitinol-Stents mit Au-199**

20 In eine Zementationszelle (Abb. 2b) wird ein Nitinol-Stent (496 mg) in eine Lösung bestehend aus Kalium-Goldcyanid (K [¹⁹⁹Au(CN)₄]) mit einer Aktivität von 137,8 MBq, Kaliumcyanid und Kaliumhydroxid gegeben. Nach Erwärmung auf 75°C, wird Kaliumborhydrid zugegeben und 3 Minuten gerührt. Nach 4 Minuten wird die Lösung abgelassen und der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen.

25 Seine Aktivität beträgt 1,31 MBq.

K [Au (CN)₂] 580 mg/100 ml
 K CN 1300 mg/100 ml
 K OH 1120 mg/100 ml
 K BH₄ 2160 mg/100 ml

30

Beispiel 9**Markierung eines Strecker-Stents mit Ag-110**

35 In eine Zementationszelle wird ein Strecker-Stent (997 mg) in eine Lösung bestehend aus Natrium-Silbercyanid (Na Ag (CN)₂) mit einer Aktivität von 40 MBq/mg Stent, Natriumcyanid, Natriumhydroxid sowie gegeben. Nach Erwärmen auf 55°C wird Dimethylboran zugegeben. Man röhrt 4 Minuten bei 55°C, lässt dann die Lösung ab, wäscht 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung den Stent und bestimmt die Aktivität. Sie beträgt 1,34

40 MBq.

Na [Ag (CN)₂] 183 mg/100 ml
 Na CN 100 mg/100 ml
 Na OH 75 mg/100 ml
 K BH₄ 200 mg/100 ml

45 Na [Ag(CN)₂]: 134 mg AgCN + 49 mg NaCN

Beispiel 10

13

Markierung eines Strecker-Stents mit Pd/P-32

5 In eine Zementationszelle (Abb. 2a) wird ein Strecker-Stent (1996 mg) in eine Lösung aus Palladiumchlorid, Salzsäure, Ammoniak und Ammonchlorid gegeben. Die Lösung hat eine Temperatur von 55°C und wird gerührt. In die Lösung werden 9 mg Natriumhypophosphit-Monohydrat, das eine Aktivität von 36,4 MBq hat, eingerührt. Auf dem Stent scheidet sich eine Palladium-Phosphor-Legierung ab, die eine Aktivität von 1,31 MBq hat.

Pd Cl ₂	200 mg/100 ml
HCl (38 %)	0,4 ml/100 ml
NH ₄ OH (28 %)	16 ml/100 ml
NH ₄ Cl	2,7 g/100 ml
NaH ₂ PO ₂ ·H ₂ O	1 g/100 ml
T	55°C

15 3 g Hypophosphit ergeben 1 g Pd-Legierung mit 1,5 % P

Beispiel 11

20 Markierung eines Edelstahl-Stents mit Pd/P-32

In eine Zementationszelle (Abb. 2b) wird ein Edelstahl-Stent (498 mg) in eine Lösung aus Palladiumchlorid, Salzsäure, Ammoniak und Ammonchlorid gegeben. Die Lösung hat eine Temperatur von 55°C und wird gerührt. In die Lösung werden 6 mg Natriumhypophosphit-Monohydrat, das eine Aktivität von 37,8 MBq hat, eingerührt. Auf dem Stent scheidet sich eine Palladium-Phosphorlegierung ab, die eine Aktivität von 1,16 MBq hat.

Pd Cl ₂	200 mg/100 ml
HCl (38 %)	0,4 ml/100 ml
NH ₄ OH (28 %)	16 ml/100 ml
NH ₄ Cl	2,7 g/100 ml
NaH ₂ PO ₂ ·H ₂ O	1 g/100 ml
T	55°C

35 3 g Hypophosphit ergeben 1 g Pd-Legierung mit 1,5 % P

Beispiel 12

Markierung eines Nitinol-Stents mit Pd/P-32

In eine Zementationszelle (Abb. 2b) wird ein Nitinol-Stent (96 mg) in eine Lösung aus Palladiumchlorid, Salzsäure, Ammoniak und Ammonchlorid gebracht. Die Lösung hat eine Temperatur von 55°C und wird gerührt. In die Lösung werden 3 mg Natriumhypophosphit-Monohydrat, das eine Aktivität von 39,4 MBq hat, eingerührt. Auf dem Stent scheidet sich eine Palladium-Phosphorlegierung ab, die eine Aktivität von 1,37 MBq hat.

Pd Cl ₂	200 mg/100 ml
HCl (38 %)	0,4 ml/100 ml
NH ₄ OH (28 %)	16 ml/100 ml

NH₄Cl 2,7 g/100 ml ¹⁴
 NaH₂PO₂·H₂O 1 g/100 ml
 T 55°C
 3 g Hypophosphit ergeben 1 g Pd-Legierung mit 1,5 % P

5 Beispiel 13

Markierung eines Edelstahl-Stents mit P-32

10 In einer Galvanisierungszeile (Abb. 1) wird ein Edelstahl-Stent (1992 mg) in eine auf 50°C erwärmte Lösung von Phosphorsäure mit einer ^{32}P -Aktivität von 41,4 MBq gebracht. Man schaltet den Stent als Anode und elektrolysiert 2 min bei 2 V. Dann lässt man die Lösung ab, spült den Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung und misst die Aktivität des Stents. Sie beträgt 0,93 MBq.

15 Beispiel 14a

Beschichtung eines Wiktor-Stents mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

20 50mg 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl}-4,7,10-tris-
(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach
DE 43 40 809.5) werden in 1ml Ethanol gelöst. Der Wiktor-Stent (22.82mg, Modell
6570, Medtronic) wird mit der so hergestellten Lösung überschichtet. Anschließend gibt
man 2ml Wasser hinzu und inkubiert 15min im Ultraschallbad. Der Wiktor-Stent wird
25 entnommen und getrocknet.

Beispiel 14b

30 In-111-Markierung eines mit 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl}-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan beschichteten Wiktor-Stents

Ein wie unter Beispiel 14a mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach DE 43 40 809.5) beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37MBq Indium-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3x mit 5ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.49MBq In-111.

Beispiel 14c

40 Y-90-Markierung eines mit 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl}-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecan beschichteten Wiktor-Stents

45 Ein wie unter Beispiel 14a mit 1-[3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl]-4,7,10-tris(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan

15

(hergestellt nach DE 43 40 809.5) beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3x mit 5ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.12MBq Y-90.

5

Beispiel 15a

1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl}-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan, Y-90-Komplex

10

50mg 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl}-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan (hergestellt nach DE 4340809.5) werden in 1ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 37MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung erhitzt man das Reaktionsgemisch für 10min unter Rückfluß. Die so präparierte Y-90-Komplex-Lösung kann ohne weitere Reinigung zur Beschichtung eines Wiktor-Stents verwendet werden.

15

Beispiel 15b

Y-90-Markierung eines Wiktor-Stents mit dem Y-90-Komplex des 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl}-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclo-dodecans

20

In 900µl der unter Beispiel 15a hergestellten Lösung des 1-{3-[N-(2-Methoxyethyl)-octadecylsulfamoyl]-2-hydroxypropyl}-4,7,10-tris-(hydroxycarbonylmethyl)-1,4,7,10-tetraazacyclododecan-Y-90-Komplexes wird ein Wiktor-Stent (22.89mg, Modell 6570, Medtronic) gegeben. Nach Zugabe von 2ml Wasser wird das Reaktionsgemisch für 15min in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wird der Wiktor-Stent entnommen und 3x mit 5ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 0.98MBq Y-90.

25

Beispiel 16a

N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid

30

3.57g (10mmol) Diethylen-triamin-pentaessigsäure-bisanhydrid werden zusammen mit 4.05g (40mmol) Triethylamin in 100ml absolutem Dimethylformamid suspendiert.

Anschließend tropft man bei Raumtemperatur eine Lösung von 3.42g (20mmol) Undecylamin, gelöst in 50ml absolutem Dichlormethan, zum Reaktionsgemisch. Der

Reaktionsansatz wird 6h bei Raumtemperatur gerührt, filtriert und im Feinvakuum

eingedampft. Der Rückstand wird dreimal in 100ml Dimethylformamid gelöst und jeweils im Feinvakuum eingedampft. Das schaumige Reaktionsprodukt wird mit 50ml absolutem Diethylether übergossen und über Nacht verrührt. Man filtriert und trocknet im Feinvakuum.

Ausbeute: 6.3g (90%), weißes Pulver.

Elementaranalyse: Ber.: C 61.77 H 9.94 N 10.01 O 18.86

45

Gef.: C 61.52 H 9.63 N 9.91 O

Beispiel 16b

16

Beschichtung eines Wiktor-Stents mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid

5

50mg N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid (hergestellt nach Beispiel 16a) werden in 1ml Ethanol gelöst. Der Wiktor-Stent (22.93mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit der so hergestellten Lösung überschichtet. Anschließend gibt man 2ml Wasser hinzu und inkubiert 15min im Ultraschallbad. Der Wiktor-Stent wird entnommen und getrocknet.

10

Beispiel 16c

In-111-Markierung eines mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteten Wiktor-Stents

Ein wie unter Beispiel 16b mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37MBq Indium-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 20 15min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3x mit 5ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.34MBq In-111.

25

Beispiel 16d

Y-90-Markierung eines mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteten Wiktor-Stents

30

Ein wie unter Beispiel 16b mit N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung überschichtet. Nach Zugabe von 37MBq Yttrium-trichlorid-Lösung wird das Reaktionsgemisch für 15min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den Stent, wäscht diesen 3x mit 5ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.11MBq Y-90.

35

Beispiel 17a

N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid, Y-90-Komplex

40

50mg N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamid (Beispiel 4a) werden in 1ml Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 37MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung erhitzt man das Reaktionsgemisch für 10min auf 60°C. Die so präparierte Y-90-Komplex-Lösung kann ohne weitere Reinigung zur Beschichtung eines Wiktor-Stents verwendet werden.

Beispiel 17b

45

Y-90-Markierung eines Wiktor-Stents mit dem Y-90-Komplex des N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamids

1)

In 900 μ l der unter Beispiel 17a hergestellten Lösung des Y-90-Komplex des N,N'-Bisundecyl-diethylen-triamin-pentaessigsäure-diamids wird ein Wiktor-Stent (22.87mg, Modell 6570, Medtronic) gegeben. Nach Zugabe von 2ml Wasser wird das

5 Reaktionsgemisch für 15min in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wird der Wiktor-Stent entnommen und 3x mit 5ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 0.99MBq Y-90.

Beispiel 18a

10 N-Benzylloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

3.63g (10mmol) N-Benzylloxycarbonyl-glycyl-glycin-N-hydroxysuccinimidester und 1.71g (10mmol) Undecylamin werden in 100ml absolutem Dichlormethan gelöst. Man röhrt das Reaktionsgemisch 6h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 100ml

15 Dichlormethan verdünnt, die organische Phase 2x mit 50ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1x mit 50ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 95:5) gereinigt.

20 Ausbeute: 3.8g (90.6%), weißes Pulver.

Elementaranalyse: Ber.: C 65.84 H 8.89 N 10.01 O 15.25
Gef.: C 65.71 H 9.02 N 10.10 O

Beispiel 18b

25

Glycyl-N'-undecyl-glycinamid

30 3g (7.15mmol) N-Benzylloxycarbonyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 18a) werden in 100ml absolutem Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 300mg Palladium auf Kohle (10%-ig) hydriert man 2h bei Raumtemperatur (1atm Wasserstoff). Es wird filtriert und im Vakuum eingedampft. Das resultierende Amin wird ohne weitere Reinigung für die Folgereaktion eingesetzt.

Ausbeute: 1.92g (94.1%), weißer Schaum.

35 Elementaranalyse: Ber.: C 63.12 H 10.95 N 14.72 O 11.21
Gef.: C 63.03 H 11.04 N 14.57 O

Beispiel 18c

40 N-(S-Acetyl-mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

45 285.4mg (1mmol) Glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 18b) und 231.2mg (1mmol) S-Acetyl-mercapto-essigsäure-N-hydroxy-succinimidester werden zusammen in 20ml absolutem Dichlormethan gelöst. Man röhrt das Reaktionsgemisch 6h bei Raumtemperatur. Anschließend wird mit 20ml Dichlormethan verdünnt, die organische Phase 2x mit 5ml halbgesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 1x mit 5ml Wasser gewaschen. Man trocknet über Magnesiumsulfat und verdampft das

18

Lösungsmittel im Vakuum. Das Rohprodukt wird durch Chromatographie an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 93:7) gereinigt.

Ausbeute: 362mg (90.1%), weißes Pulver.

EA:	Ber.: C 56.83	H 8.79	N 10.46	O 15.94	S 7.98
5	Gef.: C 56.67	H 8.93	N 10.18	O	S 7.72

Beispiel 18d

N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

10	201mg (0.5mmol) N-(S-Acetyl-mercaptoproacetyl-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 18c) werden in 15ml absolutem Ethanol gelöst. Man sättigt mit Argon und leitet für 30min einen Ammoniak-Strom durch die Lösung. Anschließend wird eingedampft und der Rückstand in 20ml Dichlormethan aufgenommen. Die organische Phase wird 1x mit 15 2%-iger wässriger Citronensäure geschüttelt und über Natriumsulfat getrocknet. Man verdampft das Lösungsmittel im Vakuum und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel (Eluens: Dichlormethan/Methanol 9:1).				
15	Ausbeute: 153mg (85.1%), weißes Pulver.				
EA:	Ber.: C 56.79	H 9.25	N 11.69	O 13.35	S 8.92
20	Gef.: C 56.67	H 9.43	N 11.48	O	S 8.71

Beispiel 18e

Beschichtung eines Wiktor-Stents mit N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

25	50mg N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 18d) werden in 1ml Ethanol gelöst. Der Wiktor-Stent (22.89mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit der so hergestellten Lösung überschichtet. Anschließend gibt man 2ml Wasser hinzu und inkubiert 15min im Ultraschallbad. Der Wiktor-Stent wird entnommen und getrocknet.				
----	--	--	--	--	--

Beispiel 18f

Re-186-Markierung eines mit N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid beschichteten Wiktor-Stents

35	Ein wie unter Beispiel 18e mit N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid beschichteter Wiktor-Stent wird mit 2ml Dinatriumhydrogenphosphat-Puffer (0.1M, pH = 8.5) überschichtet. Nach Zugabe von 37MBq Perrhenat-Lösung gibt man 100µl Zinndichlorid-dihydrat-Lösung (5mg SnCl ₂ ·2H ₂ O/1ml 0.1M HCl) zum Reaktionsansatz. Das Reaktionsgemisch wird für 15min in ein Ultraschallbad gestellt. Man entnimmt den 40 Stent, wäscht diesen 3x mit 5ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung und trocknet. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.31MBq Re-186.				
----	---	--	--	--	--

Beispiel 18g

N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid, Re-186-Komplex

14

5mg N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid (Beispiel 18d) werden in 800 μ l Ethanol gelöst. Nach Zugabe von 5mg Dinatrium-L-Tartrat, 50 μ l 0.1M Natriumhydrogenphosphat-Puffer (pH = 8.5) werden 37MBq Perrhenat und 100 μ l Zinndichlorid-dihydrat-Lösung (5mg SnCl₂·2H₂O/1ml 0.1M HCl) hinzugefügt. Man 5 erhitzt das Reaktionsgemisch für 5min auf 60°C. Die so präparierte Lösung des Re-186-Komplexes des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamids kann direkt zur Markierung eines Wiktor-Stents verwendet werden.

Beispiel 18h

10 Markierung eines Wiktor-Stents mit dem Re-186-Komplex des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamid

In 900 μ l der unter Beispiel 18g hergestellten Lösung des Re-186-Komplexes des N-(Mercaptoacetyl)-glycyl-N'-undecyl-glycinamids wird ein Wiktor-Stent (22.99mg, 15 Modell 6570, Medtronic) gegeben. Nach Zugabe von 2ml Wasser wird das Reaktionsgemisch für 15min in ein Ultraschallbad gestellt. Anschließend wird der Wiktor-Stent entnommen und 3x mit 5ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 1.13MBq Re-186.

Beispiel 19

20 Y-90-Direktmarkierung eines Wiktor-Stents

Ein Wiktor-Stent (22.85mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2ml gesättigter Natriumoxalat-Lösung überschichtet. Man setzt 37MBq Yttrium-90-trichlorid-Lösung 25 hinzu und erhitzt für 30min auf 60°C. Anschließend wird der Stent entnommen und 3x mit 5ml 0.9%-iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Der so markierte Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 0.88MBq Y-90.

Beispiel 20

30 Anwendung von Bisdecyloylhydrazino-diethylentriamin-pentaacetat zur Beschichtung von Stents

Beispiel 20a

35 Herstellung von Bisdecyloylhydrazino-diethylentriamin-pentaacetat:

17,5 g Decansäuremethylester wird in 1 l absolutem Ethanol gelöst und mit 350 ml Hydrazinhydrat versetzt. 3 h wird am Rückfluß erhitzt und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird auf ca. 300 ml eingeengt und stehen gelassen, bis das Produkt auskristallisiert ist. Nach Abfiltration und Trocknung erhält man 16,6 g (= 94% d. Th.) Decansäurehydrazid.

Elementaranalyse: C H N O
berechnet: 64,5% 11,9% 15,0% 8,6%
gefunden: 65,4% 11,9% 14,5%

3,6 g Diethylentriamin-pentaessigsäure-bisanhydrid werden in 500 ml DMF gelöst und 40 unter Stickstoffatmosphäre mit 4,2 ml Triethylamin und 3,7 g Decansäurehydrazid versetzt. 24 h wird bei Raumtemperatur gerührt und anschließend ungelöste Bestandteile

abfiltriert. Die Lösung wird eingeeengt und der ölige Rückstand in 500 ml Ether aufgenommen. Nach Zusetzen von 500 ml Hexan und Nachröhrens fällt das Produkt kristallin aus. Man erhält nach Trocknung 7,2 g (= 95% d. Th.) Bisdecyloylhydrazino-diethylentriamin-pentaacetat.

5 **Beispiel 20b**

Beschichtung von Strecker-Stents mit Bisdecyloylhydrazino-diethylentriamin-pentaacetat

10 2 mg Bisdecyloylhydrazino-diethylentriamin-pentaacetat werden in 1 ml Methanol gelöst und unter Zusatz von 2 ml Hexan gefällt. In diese Suspension wird ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde 5 mal wiederholt und abschließend überschüssiges Beschichtungsmaterial durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung im Ultraschallbad entfernt.

15 **Beispiel 20c**

Markierung von mit Bisdecyloylhydrazino-diethylentriamin-pentaacetat beschichteten Strecker-Stents

20 Der so behandelte Stent wurde zur Markierung in eine kommerziell erworbene Lösung des radioaktiven Metallisotops (In-111, Y-90, je 74 MBq) getaucht und 15 Minuten im Ultraschallbad inkubiert. Abschließend wurde in physiologischer Saline 20 Minuten im Ultraschallbad gewaschen. Es verblieben 0,3 MBq Restaktivität auf dem Stent.

25 **Beispiel 20d**

Beschichtung von Strecker-Stents mit markierten Bisdecyloylhydrazino-diethylentriamin-pentaacetat

30 2 mg Bisdecyloylhydrazino-diethylentriamin-pentaacetat werden in 1 ml Methanol gelöst und mit einer kommerziell erworbenen Lösung des radioaktiven Metallisotops (In-111, Y-90, je 74 MBq) markiert. In diese Lösung wird ein ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde 5 mal wiederholt und abschließend lösliche Aktivität durch Waschen mit physiologischer 35 Kochsalzlösung im Ultraschallbad entfernt. Es verblieben 0,1 MBq Restaktivität auf dem Stent.

Beispiel 21a

Anwendung von Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether zur Beschichtung von 40 Stents

Herstellung von Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether:
50 g Aminoethyl-polyethylenglykol-methylether mit einem Molekulargewicht von ca. 5000 wird mit 3,6 g N-Benzylloxycarbonyl-glycylglycin-N-hydroxysuccinimidester (Z-Gly-Gly-OSu) in 100 ml DMF 24 h bei Raumtemperatur gerührt. Die Lösung wird eingeeengt und der Rückstand ohne weitere Reinigung weiter umgesetzt.

21

Der Rückstand wird in einer Mischung aus Methanol/Wasser 1:1 gelöst, mit 2 g Palladium auf Aktivkohle versetzt und unter Wasserstoffatmosphäre (Druck 1 bar) hydriert, bis ca. 230 ml Wasserstoff aufgenommen wurden. Anschließend wird der Katalysator abfiltriert und die verbleibende Mischung nach Einengung über eine Gelfiltration gereinigt. Man erhält nach Trocknung 49 g (= 96% d. Th.) Glycyl-glycyl-amidoethyl-PEG-methylether. Dieses Produkt wird in 100 ml DMF gelöst und mit 2,2 g S-Acetyl-thioglykolsäure-N-hydroxysuccinimidester über 24 h bei Raumtemperatur verrührt. Anschließend wird die Mischung mit 20 ml wässriger Ammoniaklösung versetzt und 2 Stunden nachgerührt. Das Produkt wird mit wässriger 6 n Salzsäure auf pH 4 angesäuert und eingeengt. Die Reinigung erfolgt über eine Gelfiltrationssäule. Man erhält 42 g (= 85% d. Th.) Thioacetyl-glycyl-glycyl-amidoethyl-polyethylenglykol-methylester.

Beispiel 21b

15 Beschichtung von Strecker-Stents mit Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether und anschließende radioaktive Markierung

20 2 mg Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether mit einem Molekulargewicht von ca. 5300 wurden in 2 ml Methanol gelöst, unter Zusatz von 1 ml Hexan ausgefällt, in diese Suspension ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde 5 mal wiederholt und anschließend überschüssiges Beschichtungsmaterial durch Waschen mit physiologischer Kochsalzlösung im Ultraschallbad entfernt.

25 Der so behandelte Stent wurde zur Markierung in eine Lösung des radioaktiven Metallisotops (Tc-99m, Re-186) bestehend aus 5 ml der Lösung (Tc-99m aus dem Generator, Re-186 käuflich erworben, enthielt ca. 3 MBq Aktivität), 200 µl Phosphatpuffer (Na_2HPO_4 , 0,5 mol/l, pH 8,5), 50 µl einer 0,15 molaren Dinatriumtartratlösung sowie 2,5 µl einer 0,2 molaren SnCl_2 -Lösung getaucht und 15 Minuten im Ultraschallbad inkubiert. Abschließend wurde in physiologischer Saline 20 Minuten im Ultraschallbad gewaschen. Es verblieben 0,1 MBq Restaktivität auf dem Stent.

Beispiel 21c

35 Beschichtung von Strecker-Stents mit radioaktiv markierten Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether

40 0,5 mg Thioacetyl-Gly-Gly-amidoethyl-PEG-methylether mit einem Molekulargewicht von ca. 5300 wurden in 300 µl Phosphatpuffer (Na_2HPO_4 , 0,5 mol/l, pH 8,5) gelöst und 50 µl einer 0,15 molaren Dinatriumtartratlösung sowie 2,5 µl einer 0,2 molaren SnCl_2 -Lösung zugegeben. Die Mischung wurde mit einer Perotechnet-Lösung (2 MBq) aus einem Tc-99m-Generator versetzt und 15 min bei 60 °C inkubiert. Analog konnte eine Lösung von mit Re-186 markierten Polyethylenglykolen hergestellt werden.

45 Ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) wurde in diese Lösung getaucht und 15 Minuten mittels Ultraschall inkubiert. Anschließend wurde der Stent herausgenommen und getrocknet. Dieser Vorgang wurde mehrmals nacheinander wiederholt, bis die anhaftende Aktivität 0,3 MBq erreicht hatte. Danach wurde 2 mal für

22

60 Minuten in physiologischer Saline gewaschen. Es verblieb eine Restaktivität von 100 KBq.

Beispiel 22

5 Beschichtung von Strecker-Stents mit Tc-99m-Asp-Gly-Gly-Cys-Gly-Cys-Phe-(Dr-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp

0,5 mg des in analog zu Barany und Martifield, The Peptides; Analysis, Biology, Academic Press, New York, 1990; Stewart and Young, Solid-Phase Peptide Synthesis, 10 2nd ed., Pierce Chemical Co. Rockford, IL, 1984 hergestellten Asp-Gly-Gly-Cys-Gly-Cys-Phe-(D-Trp)-Leu-Asp-Ile-Ile-Trp werden in 300 ml Phosphatpuffer (Na₂HPO₄, 0,5 mol/l, pH 8,5) gelöst und mit 50 µl einer 0,15 molaren Dinatrium-L-Tartrat-Lösung, 2,5 µl, einer 0,2 molaren Zinn(II) chlorid-Dihydrat-Lösung versetzt. Das Reaktionsgemisch wird mit einer Pertechnetatlösung (50 mCi = 1,85 GBq) aus einem Mo-99/Tc-99m-15 Generator versetzt und für 10 min bei Raumtemperatur inkubiert. Ein 0,5 cm langer Strecker-Stent (SS/5-4, Boston Scientific) wurde fünfmal nacheinander für je 15 min in der Tc-99m-Peptidlösung inkubiert. Nach jeder Inkubation wurde die am Stent haftende Aktivität mit Hilfe eines handelsüblichen Gammazählers bestimmt. Wie die Abbildung zeigt, verblieb bereits nach einmaliger Inkubation eine Aktivität von 230 µCi 20 auf dem Strecker-Stent. Die Wiederholungen dieser Inkubation führt zu keiner wesentlich höheren auf den Stent verbleibenden Aktivität. Anschließend wurde der mit den Tc-99m-Peptidlösung beschichtete Stent viermal für je eine Minute und zweimal für 60 min in physiologischer Saline gewaschen. Nach der ersten Spülung verblieben noch 81 µCi auf dem Stent. Die 25 weiteren Spülvorgänge führten zu keiner signifikanten Verringerung der auf dem Stent gebundene Aktivität.

Beispiel 23

30 Tc-99m-Beschichtung von Strecker-Stents

Ein Wiktor-Stent (22,92 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2,56 ml Natrium-pertechnetat-Lösung (911,5 MBq) überschichtet. Man gibt 256 µl Zinn-(II)-chlorid-dihydrat-Lösung (5 mg SnCl₂ · 2H₂O/1 ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert abschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und 3 x für 15 min mit 2,56 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 2,56 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad. Der getrocknete Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 5,9 MBq-Tc-35 99m/22,92 mg

40 (≈ 159,5 µCi/22,92 mg ≈ 6,9 µCi/1 mg).

Beispiel 24

Re-186-Beschichtung von Wiktor-Stents

45 Ein Wiktor-Stent (22,31 mg, Modell 6570, Medtronic) wird mit 2,5 ml Natrium-pertechnetat-Lösung (884,1 MBq) überschichtet. Man gibt 249 µl Zinn-(II)-chlorid-dihydrat-Lösung (5 mg SnCl₂ · 2H₂O/1 ml 0,01 M HCl) hinzu, stellt das Reaktionsge-

23

misch für 5 min in ein Ultraschall-Bad und inkubiert abschließend 25 min bei Raumtemperatur. Der Stent wird getrocknet und 3 x für 15 min mit 2,5 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung gewaschen. Abschließend überschichtet man erneut mit 2,5 ml 0,9 %iger Natriumchlorid-Lösung und stellt das Reaktionsgemisch für 5 min in ein Ultraschall-Bad.

5 Der getrocknete Wiktor-Stent trägt eine Aktivität von 5,2 MBq-Re-186/22,31 mg ($\equiv 140,5 \mu\text{Ci}/22,31 \text{ mg} \equiv 6,3 \mu\text{Ci}/1 \text{ mg}$).

Beispiel 25

Applikation eines mit Tc-99m beschichteten Wiktor-Stents in der abdominalen Aorta von
10 Kaninchen

Der Wiktor-Stent (Modell 6570, Medtronic) wurde wie in Beispiel 10 beschrieben, mit Tc-99m beschichtet. Einem narkotisierten (Rompun/Ketavet 1:2) weißen Neuseeländer Kaninchen (3,2 kg Körpergewicht) wurde die A-femoralis freigelegt. Über eine 5 F-Schleuse wurde der markierte Wiktor-Stent in das Gefäß eingeführt und durch Inflation des Ballonkatheters in der infrarenalen Aorta fixiert. Anschließend wurde der Katheter entfernt und sowohl die A. femoralis als auch die Wunde vernäht. Über einen Zeitraum von 8 h nach Applikation des Stents wurden Ganzkörperszintigramme mit Hilfe einer handelsüblichen Gammakamera angefertigt. Abb. X1 zeigt ein 5 h nach Applikation des Stents angefertigtes Szintigramm. Aktivität konnte nur im Bereich des sich in der infrarenalen Aorta des Tieres befindlichen Stents lokalisiert werden. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde keine detektierbare Aktivität vom Stent abgespült. Nach 8 h wurde das Kaninchen getötet, der Stent entnommen und die Aktivität im Gammazähler gemessen. Die am Stent haftende Aktivität war genauso hoch wie zu
20 Versuchsbeginn.

Beispiel 26a

Zementierung eines Strecker-Stents mit Gold

30 Ein Strecker-Stent (ca. 200 mg) wird in einem Zementationsgefäß (Abb. 2a) mit Gold beschichtet (2 Minuten 30 mg Gold(III)-chlorid in 30 ml 5 % iger aqu. Salzsäure). Der so erhaltene Stent wird 3 mal mit 10 % iger aqu. Salpetersäure und 2 mal mit Wasser gewaschen. Anschließend 2 mal mit Acetonitril und getrocknet.

Beispiel 26b

35 Anknüpfung von 11-Amino-undecyl-1-thiol an die Oberfläche

500 mg 11-Aminoundecyl-1-thiol werden in einer Lösung bestehend aus 10 ml 7,5 % iger aqu. Salpetersäure/5 ml Tetrahydrofuran/3 ml 1,2-Dichlormethan gelöst. In diese Lösung taucht man den aus Beispiel 26a hergestellten Strecker-Stent unter Schutzgas (im Ultraschall-Bad/37°C). Man beschallt ca. 15 Minuten. Der Stent wird 3 mal mit Ethanol gewaschen, anschließend 2 mal mit Acetonitril.

Beispiel 26c

45 Kupplung mit DTPA-Bis-Anhydrid

24
Der in Beispiel 26b beschriebene Stent wird in eine 7,5 % ige aqu. Natriumcarbonat-Lösung getaucht und unter Rühren wird bei 0°C 500 mg DTPA-Bis-Anhydrid in 5 Portionen zu je 100 mg zugesetzt. Man führt 10 Minuten bei 0°C. Der Stent wird 2 mal mit 5 % iger aqu. Salzsäure, anschließend 3 mal mit Wasser und 2 mal mit Acetonitril gewaschen.

5

Beispiel 26d

Indium-111-Markierung des DTPA-Amid derivatisierten Stents

10 Der in Beispiel 26c beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,001 mol, pH 5,5) eingetaucht und In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 48,8 MBq) zugegeben. Man röhrt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 3 mal mit 3 % iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 2 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,2 MBq.

15

Beispiel 27a

Kupplung von DOTA an den Stent von Beispiel 26b

20 Man taucht den aus Beispiel 26b erhaltenen Stent in eine Lösung aus Phosphatpuffer (0,1 mol/l, pH 7,4) und setzt 150 mg 1,4,7,10-Tetra(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetraaza-cyclododecan (DOTA) zu. Man kühlt auf 0°C ab und gibt 200 mg N-Hydroxysulfosuccinimid (Sulfo-NHS) und 200 mg 1-Ethyl-3-(dimethylaminopropyl)-carbodiimid HCl (EDC) zu. Man führt 30 Minuten bei 0°C. Der Stent wird 2 mal mit Wasser, 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen.

25

Beispiel 27b

Markierung mit In-111

30 Der in Beispiel 27a beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 37,3 MBq) zugesetzt. Man erwärmt 30 Minuten auf 50°C. Der Stent wird 2 mal mit 3 % iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,45 MBq.

35

Beispiel 28a

Kupplung von 4-Iothiocyanato-benzyl-DTPA an den Stent aus Beispiel 26b

Ein wie in Beispiel 26b präparierter Stent wird in eine Lösung von Natriumcarbonat-Puffer (0,1 mol/l, pH 9) eingetaucht und 100 mg 4-Iothiocyanato-benzyl-DTPA (Gansow, O. WO 91/14459) zugegeben. Man führt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3 % iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung.

45

Beispiel 28b

25

Markierung mit Cu-67

Der in Beispiel 28a beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,5 MBq) zugesetzt. Man 5 röhrt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3 % iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,98 MBq.

Beispiel 29a

10 Kupplung von 4-Iothiocyanato-benzyl-DOTA an den Stent aus Beispiel 26b

Ein wie in Beispiel 26b präparierter Stent wird in eine Lösung von Natriumcarbonat-Puffer (0,1 mol/l, pH 9) eingetaucht und 100 mg 4-Iothiocyanato-benzyl-DOTA (Gansow, O. US 4,923,985) zugegeben. Man röhrt 30 Minuten bei Raumtemperatur. Der 15 Stent wird 2 mal mit 3 % iger Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalzlösung.

Beispiel 29b

20 Markierung mit Cu-67

Der in Beispiel 29a beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 28,6 MBq) zugesetzt. Man röhrt 15 Minuten bei 40°C. Der Stent wird 2 mal mit 3 % iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent 25 zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,77 MBq.

Beispiel 30a

Bisamid von Cystamin mit DTPA

30 10 g (28 mmol) DTPA-Bis-Anhydrid werden in 100 ml Dimethylsulfoxid suspendiert. Man kühlt auf 0°C und setzt 5,7 g (56 mmol) Triethylamin zu. Anschließend gibt man 1,58 g (7 mmol) Cystamin Dihydrochlorid zu und röhrt 24 Stunden bei Raumtemperatur. Man setzt 20 ml Ameisensäure und 1000 ml Diethylether zu. Der ausgefallene Feststoff wird abfiltriert und an RP18 chromatographiert (Laufmittel: Gradient aus 35 Acetonitril/THF/Wasser). Das nach Eindampfen der Hauptfraktionen erhaltene Produkt wird aus wenig Methanol umkristallisiert.

Ausbeute: 1,96 g (31 % der Theorie bezogen auf Cystamin) eines farblosen, hygroskopischen Feststoffes.

Wassergehalt: 6,8 %

40 Elementaranalyse (berechnet auf wasserfreie Substanz):

ber.: C 42,57	H 6,03	N 12,41	S 7,10
gef.: C 42,39	H 5,97	N 12,53	S 7,03

Beispiel 30b

45

Kupplung von DTPA-Cysteaminamid an einen Gold-zementierten Strecker-Stent (26a)

26

Der in Beispiel 26a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) fixiert und eine Lösung von Phosphat-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 100 mg der Titelverbindung aus Beispiel 126a und legt eine Spannung von 3 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Markierung verwendet werden.

Beispiel 30c

Markierung mit In-111

Der in Beispiel 30b beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,7 MBq) zugesetzt. Man röhrt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3 % iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,11 MBq.

Beispiel 31

Markierung mit Cu-67

Der in Beispiel 30b beschriebene Stent wird in eine Lösung von Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5) eingetaucht und Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 41,2 MBq) zugesetzt. Man röhrt 3 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3 % iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,97 MBq.

Beispiel 32a

Kupplung von N,N-dimethyl-2-(3,3,5,11,13,13-hexamethyl-1,2-dithia-5,8,11-triaza-cyclotridecan-8-yl)-ethylamin an einen Gold-zementierten Strecker-Stent

Der in Beispiel 26a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) fixiert und eine Lösung von Phosphat-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 100 mg N,N-dimethyl-2-(3,3,5,11,13,13-hexamethyl-1,2-dithia-5,8,11-triaza-cyclotridecan-8-yl)-ethylamin (hergestellt nach WO 96/11918, Beispiel 27) und legt eine Spannung von 3,5 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Markierung verwendet werden.

Beispiel 32b

Markierung mit Re-186

Der in Beispiel 32a beschriebene Stent wird in eine Lösung bestehend aus 30 ml Acetat-Puffer (0,01 mol, pH 5 und 100 mg Zinn(II)-chlorid) eingetaucht und Re-186-Lösung (Ausgangsaktivität: 48,3 MBq) zugesetzt. Man röhrt 3 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 2 mal mit 3 % iger aqu. Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, anschließend 3 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,44 MBq.

Beispiel 33

27

Markierung eines Gold-zementierten Stents mit In-111 unter in situ-Kupplung der Titelverbindung aus Beispiel 30a mittels elektrochemischer Reduktion

5 Der in Beispiel 26a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) fixiert und eine Lösung von Phosphat-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 10 mg der Titelverbindung aus Beispiel 30a, In-111-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,6 MBq) und legt eine Spannung von 3 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur 10 elektrolysiert. Der Stent wird 2 mal mit 3 % iger aqu. Natriumcarbonatlösung, 2 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt implantiert werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,77 MBq.

Beispiel 34

15 Markierung eines Gold-zementierten Stents mit Cu-67 unter in situ-Kupplung der Titelverbindung aus Beispiel 30a elektrochemischer Reduktion

Der in Beispiel 26a beschriebene Strecker-Stent wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) fixiert und eine Lösung von Zitronensäure-Puffer (0,1 mol/l, pH 5) zugegeben. Zu der Lösung gibt man 10 mg der Titelverbindung aus Beispiel 30a, Cu-67-Lösung (Ausgangsaktivität: 36,7 MBq) und legt eine Spannung von 1,8 V an. Es wird 15 Minuten bei Raumtemperatur elektrolysiert. Der Stent wird 2 mal mit 3 % iger aqu. Natriumcarbonatlösung, 2 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt implantiert werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,98 MBq.

25 **Beispiel 35**

Markierung mit S-35

Ein nach 26a hergestellter Stent wird in eine Lösung aus 5 % iger wässriger Salzsäure 30 gestellt und eine Lösung von S-35-Cystein (Anfangsaktivität 37,5 MBq) hinzugefügt. Man röhrt 5 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Es wird eine Radioaktivitätsmenge von 1,35 MBq gemessen.

Beispiel 36**Markierung eines Strecker-Stents mit Cu-67**

5 Ein Strecker-Stent (93 mg) wird in eine Elektrolysezelle wie in Abb. 1 beschrieben, fixiert. Anschließend füllt man die Zelle mit einer 5 %igen wäßrigen Salzsäure-Lösung auf und gibt eine Cu-67 Lösung zu (Ausgangsaktivität 47,4 MBq). Dann wird eine Spannung von 2 V angelegt. Man elektrolysiert 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird über ein Ventil abgelassen und der Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung gewaschen. Ein auf diese Weise oberflächenmarkierter Strecker-Stent enthält eine Radioaktivitätsmenge von 1,56 MBq und kann direkt als Implantat verwendet werden.

10

Beispiel 37**Markierung eines Nitinol-Stents mit Cu-67**

Ein Nitinol-Stent (ca. 500 mg) wurde in analoger Weise wie in Beispiel 1 beschrieben, markiert. Jedoch wurde 10 Minuten bei 1,5 V elektrolysiert. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 3,21 MBq.

Beispiel 38**Markierung eines Nitinol-Stents mit Re-186**

25 Ein Nitinol-Stent (ca. 1000 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle wie in Abb. 1 beschrieben, fixiert. Dann gibt man Phosphat-Puffer (0,01 mol/l, pH 5) zu. Anschließend wird eine Re-186 Lösung (Ausgangsaktivität 51,4 MBq) zugegeben und eine Spannung von 2,5 V angelegt. Man elektrolysiert 10 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 2,44 MBq.

Beispiel 39**Markierung eines Palmaz-Schatz-Stents (316 stainless-steel) mit Re-186**

35 Ein Palmaz-Stent (ca. 200 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle fixiert (Abb. 1) und eine Lösung aus 5 % wäßriger Salpetersäure in der 150 mg Natriumchlorid/ml gelöst sind zugegeben. Man gibt eine Re-186 Lösung (Ausgangsaktivität: 37,4 MBq) zu und legt eine Spannung von 2,3 V an. Man elektrolysiert 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalz-Lösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,98 MBq.

Beispiel 40

29

Markierung eines Strecker-Stents mit Au-199

5 Ein Strecker-Stent (ca. 150 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) und eine Lösung aus 7,5 % iger wäßriger Salzsäure zugegeben. Dann wird eine Au-199 Lösung (Ausgangsaktivität: 45,2 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,5 V angelegt. Man elektrolysiert 5 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 2,13 MBq.

10

Beispiel 41

Markierung eines Strecker-Stents mit Au-199

15 Ein Strecker-Stent (ca. 350 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) und eine Lösung aus 2,5 % iger wäßriger Salzsäure, in der 100 mg Tetramethylammoniumchlorid/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine Au-199 Lösung (Ausgangsaktivität: 55,6 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,2 V angelegt. Man elektrolysiert 4 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,81 MBq.

20

Beispiel 42

Markierung eines Z-Stents (304 Stainless-steel) mit Au-199

25 Ein Z-Stent (ca. 250 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) und eine Lösung aus 2,5 % iger wäßriger Salpetersäure, in der 100 mg Tetramethylammoniumchlorid/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine Au-199 Lösung (Ausgangsaktivität: 38,6 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,2 V angelegt. Man elektrolysiert 3 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,13 MBq.

30

Beispiel 43

35 Markierung eines Z-Stents (304 Stainless-steel) mit Ag-110

Ein Z-Stent (ca. 250 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) und eine Lösung aus 5 % iger wäßriger Salpetersäure, in der 100 mg Tetramethylammoniumnitrat/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine Ag-110 Lösung (Ausgangsaktivität: 56,8 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,5 V angelegt. Man elektrolysiert 2 Minuten bei Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,54 MBq.

Beispiel 44

45

Markierung eines Nitinol-Stents (304 Stainless-steel) mit Ag-110

30

Ein Nitinol-Stent (ca. 1500 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) und eine Lösung aus 7,5 % iger wäßriger Salpetersäure, in der 150 mg Tetramethylammoniumnitrat/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine Ag-110 Lösung (Ausgangsaktivität: 39,4 MBq) zugegeben und eine Spannung von 1,4 V angelegt. Man elektrolysiert 10 Minuten bei 5 Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 4 mal mit Wasser und 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,78 MBq.

Beispiel 45

10 Markierung eines Nitinol-Stents mit In-111

Ein Nitinol-Stent (ca. 1500 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) und eine Lösung aus 5 % iger wäßriger Zitronensäure, in der 150 mg Tetramethylammoniumchlorid/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine In-111 Lösung (Ausgangsaktivität: 51,3 MBq) zugegeben und eine Spannung von 3,5 V angelegt. Man elektrolysiert 7 Minuten bei 15 Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 2 mal mit Wasser und 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,45 MBq.

Beispiel 46

20 Markierung eines Z-Stents mit In-111

Ein Z-Stent (ca. 500 mg) wird in einer Elektrolyse-Zelle (Abb. 1) und eine Lösung aus 5 % iger wäßriger Zitronensäure, in der 150 mg Tetramethylammoniumchlorid/ml gelöst sind, zugegeben. Dann wird eine In-111 Lösung (Ausgangsaktivität: 36,9 MBq) zugegeben und eine Spannung von 3,8 V angelegt. Man elektrolysiert 12 Minuten bei 25 Raumtemperatur. Die radioaktive Lösung wird entfernt und der Stent 2 mal mit Wasser und 2 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,77 MBq.

30 Beispiel 47

Markierung eines Strecker-Stents mit Au-199

In einem Zementationsgefäß (Abb. 2b) wird ein Strecker-Stent (ca. 93 mg) mit einer 35 wässrigen Salzsäure-Lösung (pH 3) versetzt. Man fügt Au-199 Chlorid-Lösung (Ausgangsaktivität: 32,6 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,22 MBq.

40 Beispiel 48

Markierung eines Strecker-Stents mit Ag-110

In einem Zementationsgefäß (Abb. 2a) wird ein Strecker-Stent (ca. 496 mg) mit einer 45 wässrigen Salpetersäure-Lösung (pH 4) versetzt. Man fügt Ag-110 Nitrat-Lösung (Ausgangsaktivität: 37,6 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent

wird 4 mal mit verdünnter Salpetersäure (pH 3), 2 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,02 MBq.

Beispiel 49

5

Markierung eines Z-Stents mit Au-199

In einem Zementationsgefäß (Abb. 2a) wird ein Z-Stent (ca. 987 mg) mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (pH 3) versetzt. Man fügt Au-199 Chlorid-Lösung (Ausgangsaktivität: 10 41,5 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,13 MBq.

Beispiel 50

15

Markierung eines Nitinol-Stents mit Au-199

In einem Zementationsgefäß (Abb. 2b) wird ein Nitinol-Stent (ca. 488 mg) mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (pH 3) versetzt. Man fügt Au-199 Chlorid-Lösung (Ausgangsaktivität: 20 39,7 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,98 MBq.

Beispiel 51

25

Markierung eines Strecker-Stents mit Re-186

Ein Strecker-Stent wird in eine Elektrolysezelle (Abb. 1) gebracht und eine Lösung von schwefelsaurer Zinksulfatlösung (50 mg/ml, pH 5) zugegeben. Nach Einbringung einer Zinkanode wird bei einer Spannung von 1,5 V 10 Minuten elektrolysiert. Der so 30 verzinkte Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen. In einem Zementationsgefäß (Abb. 2a) wird der oben beschriebene Stent mit einer wässrigen Zitronensäure-Lösung (pH 5) versetzt. Man fügt Re-186-Lösung (Ausgangsaktivität: 41,6 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine 35 Radioaktivitätsmenge von 1,31 MBq.

Beispiel 52

Markierung eines Z-Stents (304 Stainless-steel) mit Re-186

40

Ein Strecker-Stent wird in eine Elektrolysezelle (Abb. 1) gebracht und eine Lösung von salzsaurer Zinn(II)chlorid-Lösung (50 mg/ml, pH 5) zugegeben. Nach Einbringung einer Zinnanode wird bei einer Spannung von 3 V 5 Minuten elektrolysiert. Der so verzinnte Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen. In einem Zementationsgefäß (Abb. 2a) wird der oben beschriebene Stent mit einer wässrigen Zitronensäure-Lösung (pH 5) versetzt. Man fügt Re-186-Lösung (Ausgangsaktivität: 45 37,7 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen

32

und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,44 MBq.

Beispiel 53

5 Markierung eines Nitinol-Stents mit Cu-67

In einem Zementationsgefäß (Abb. 2b) wird ein Nitinol-Stent (ca. 488 mg) mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (pH 3) versetzt. Man fügt Cu-67 Sulfat-Lösung (Ausgangsaktivität: 24,6 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent 10 wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,55 MBq.

Beispiel 54

15 Markierung eines Palmaz-Stents (316 Stainless-steel) mit Cu-67

In einem Zementationsgefäß (Abb. 2a) wird ein Palmaz-Stent (ca. 977 mg) mit einer wässrigen Salzsäure-Lösung (pH 3) versetzt. Man fügt Cu-67 Sulfat-Lösung (Ausgangsaktivität: 24,6 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent 20 wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 0,88 MBq.

Beispiel 55

25 Markierung eines Palmaz-Stents (316 stainless-steel) mit Re-186

Ein Palmaz-Stent wird in eine Elektrolysezelle (Abb. 1) gebracht und eine Lösung von salzsaure Zinn(II)chlorid-Lösung (50 mg/ml, pH 5) zugegeben. Nach Einbringung einer Zinnanode wird bei einer Spannung von 3 V 5 Minuten elektrolysiert. Der so verzinnnte 30 Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen. In einem Zementationsgefäß (Abb. 2b) wird der oben beschriebene Stent mit einer wässrigen Zitronensäure-Lösung (pH 5) versetzt. Man fügt Re-186-Lösung (Ausgangsaktivität: 34,5 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit physiologischer Kochsalzlösung gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,98 MBq.

Beispiel 56

Markierung eines Palmaz-Stents (316 stainless-steel) mit Ag-110

40 In einem Zementationsgefäß (Abb. 2a) wird ein Palmaz-Stent (ca. 977 mg) mit einer wässrigen Salpetersäure-Lösung (pH 4) versetzt. Man fügt Ag-110 Sulfat-Lösung (Ausgangsaktivität: 24,6 MBq) zu und röhrt 10 Minuten bei Raumtemperatur. Der Stent wird 4 mal mit Wasser gewaschen und kann direkt zur Implantation verwendet werden. Der Stent zeigte eine Radioaktivitätsmenge von 1,12 MBq.

Beispiel 57

Ein Palmaz-Stent (15 mm, 80,3 mg, Johnson und Johnson) wird mit 1,0 ml Markierungslösung bestehend aus 173 μ l Natriumperrhenatlösung (164 MBq) und 827 μ l 1 N HCl überschichtet. Das Reaktionsgefäß wird 60 min. bei 50°C in ein Ultraschallbad (80% US-Leistung) eingestellt. Anschließend wird der Stent entnommen, mit dest. H₂O gespült und getrocknet. Der getrocknete Stent trägt eine Aktivität von 36,2 MBq = 0,45 MBq/mg Stent. Zur Ablösung unspezifisch gebundener Aktivität wird der Stent 60 min. in 1 ml 0,9 %-iger NaCl-Lösung bei 37°C inkubiert. Nach dem Trocknen trägt der Stent noch eine Aktivität von 9,7 MBq = 0,12 MBq/mg Stent.

Beispiel 58

Ein Palmatz-Stent (1/11 Stent = 26,2 mg, Johnson & Johnson) wird mit 1,5 ml Markierungslösung bestehend aus 60 μ l Perrhenatlösung (60 MBq) und 1440 μ l 1 N HCl überschichtet. Das Reaktionsgefäß wird dicht verschlossen und 30 min. auf 100°C (siedendes Wasserbad) erhitzt. Anschließend wird der Stent entnommen, mit dest. H₂O gespült und getrocknet. Der getrocknete Stent trägt eine Aktivität von 25,9 MBq (0,98 MBq/mg Stent). Zur Ablösung bzw. Fixierung unspezifisch gebundener Aktivität wird der Stent 10 min. in 2 ml 0,1 M Gentisinsäure/0,1 M SnCl₂-Lösung unter Schütteln inkubiert. Nach dem Trocknen trägt der Stent eine Aktivität von 16,1 MBq (0,61 MBq/mg Stent).

Beispiel 59

Ein Palmatz-Stent (31,4 mg, Johnson & Johnson) wird mit 1,5 ml Markierungslösung bestehend aus 60 μ l Natriumperrhenatlösung (81 MBq) und 1440 μ l 0,75 N HCl überschichtet. Das Reaktionsgefäß wird dicht verschlossen und 30 min. auf 100°C (siedendes Wasserbad) erhitzt. Anschließend wird der Stent entnommen, mit dest. H₂O gespült und getrocknet. Auf dem getrockneten Stent sind 27,1 MBq (0,86 MBq/mg Stent) fixiert. Zur Ablösung unspezifisch gebundener Aktivität wird der Stent anschließend in 2 ml 0,1 M alkoholischer Tetrabutylammoniumbromid-Lösung 10 min. unter Schütteln inkubiert. Nach dem Trocknen sind auf dem Stent 17,0 MBq (0,54 MBq/mg Stent) fixiert.

35

Beispiel 60

Der Stent aus Beispiel 59 wird nach dem Trocknen bei Raumtemperatur mehrmals in eine Lösung aus 16 % Vinylacetat-Acrylatpolymer in Ethylacetat getaucht. Nach dem Trocknen ist der Stent gebrauchsfertig.

34
Bezugszeichenliste

1	Deckel
2	Septum
3	Septum
4	Zelle (Teflon oder Glas)
5	Stent
6	Lösung
7	(+) Pt-Anode, Ringanode
8	Magnetrührstäbchen
9	(-) Pt-Kathode
10	Absperrventil
11	2-Wege-Ventil
12	Magnetrührer
13	Spülflüssigkeit
14	Aktiv-Lösung

Zugabe der Lösungen: Injektionsspritze oder Dosierpumpe

Bei Zugabe mit der Injektionsspritze: Septa in den Deckel setzen.

Wird bei erhöhter Temperatur elektrolysiert, ist die Lösung vorgewärmt.

Patentansprüche

35

1. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents, dadurch gekennzeichnet, daß ein nichtradioaktiver Stent in eine Lösung, die mindestens ein radioaktives Isotop in ionischer Form enthält, getaucht wird und das Isotop dann chemisch auf dem Stent abgeschieden wird.
5
2. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Isotop reduktiv auf dem Stent abgeschieden wird.
10
3. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß als Reduktionsmittel SnCl_2 , KBH_4 , Dimethylboran, Formaldehyd oder Natriumhypophosphit verwendet wird.
15
4. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß das Isotop durch chemische Fällung auf dem Stent abgeschieden wird.
20
5. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als Fällungsmittel Oxalsäure, Oxalate, Phosphorsäure, Phosphate oder Na_2CO_3 verwendet wird.
25
6. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß einem der Ansprüche 1 - 5, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Isotop ein Isotop des Elementes Ag, Au, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, P, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y ist.
30
7. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents durch chemische Fällung gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet daß, die Metallstentoberfläche in einer radioaktiven Phosphorsäurelösung anodisch oxidiert wird.
35
8. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß einem der Ansprüche 1 - 7, dadurch gekennzeichnet, daß mehrere Isotope oberflächlich auf dem Stent abgeschieden werden.
40
9. Verwendung radioaktiver Stents, die nach einem der Verfahren nach einem der Ansprüche 1 - 8 hergestellt sind, zur Herstellung eines Implantates für die Restenoseprophylaxe.
45
10. Radioaktive Stents, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Isotop mittels mindestens eines Haftvermittlers auf der Oberfläche des Stents fixiert ist.

11. Radioaktive Stents, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens ein radioaktives Isotop der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, C, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, P, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, S, Sb, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y mittels mindestens eines Haftvermittlers auf der Oberfläche des Stents fixiert ist.
5
12. Radioaktive Stents gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftvermittler aus einem Peptid, einem Fett oder aus Gold in Kombination mit einem thiolgruppenhaltigen Komplexbildner besteht.
- 10 13. Radioaktive Stents gemäß Anspruch 10 oder 11, dadurch gekennzeichnet, daß der Haftvermittler aus einem komplexbildenden Peptid, einem komplexbildenden Fett oder aus Gold in Kombination mit einem thiolgruppenhaltigen Komplexbildner besteht.
- 15 14. Radioaktive Stents gemäß Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Isotop ein Isotop der Elemente Ag, Au, Ba, Bi, C, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, P, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, S, Sb, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y ist.
- 20 15. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents, dadurch gekennzeichnet, daß ein radioaktives Isotop mit einem Haftvermittler bei 0-100°C umgesetzt wird und der Stent anschließend mit dem radioaktiv markierten Haftvermittler bei 0°-100°C beschichtet wird.
- 25 16. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents, dadurch gekennzeichnet, daß ein nichtradioaktiver Stent mit dem Haftvermittler bei 0°-100°C beschichtet wird und anschließend bei 0-100°C mit einer Lösung des radioaktiven Isotops versetzt wird.
- 30 17. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents, dadurch gekennzeichnet, daß ein nichtradioaktiver Stent mit Gold beschichtet wird und anschließend bei 0-100°C mit einer Lösung einer ³⁵S-markierten Thiolverbindung versetzt wird.
- 35 18. Verwendung von Stents bestehend aus Stentgrundkörper, Haftvermittler und radioaktivem Isotop zur Herstellung eines Implantates zur Prophylaxe von Restenosen.
- 40 19. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents, dadurch gekennzeichnet, daß ein nichtradioaktiver Stent in eine Lösung, die das radioaktive Isotop in ionischer Form enthält, getaucht wird, und das Isotop dann elektrochemisch auf dem Stent abgeschieden wird.
- 45 20. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Isotop galvanisch auf dem Stent abgeschieden wird.
21. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 19, dadurch gekennzeichnet, daß das Isotop durch Zementation auf dem Stent abgeschieden wird.

37

22. Verfahren gemäß mindestens einem der Ansprüche 19-21, dadurch gekennzeichnet, daß das radioaktive Isotop ein Isotop der Elemente Ag, Au, Bi, Co, Cr, Cu, Fe, Gd, Hg, Ho, In, Ir, Lu, Mn, Ni, Pb, Pd, Pm, Pt, Re, Rh, Ru, Sc, Sm, Tb, Tc oder Y ist.

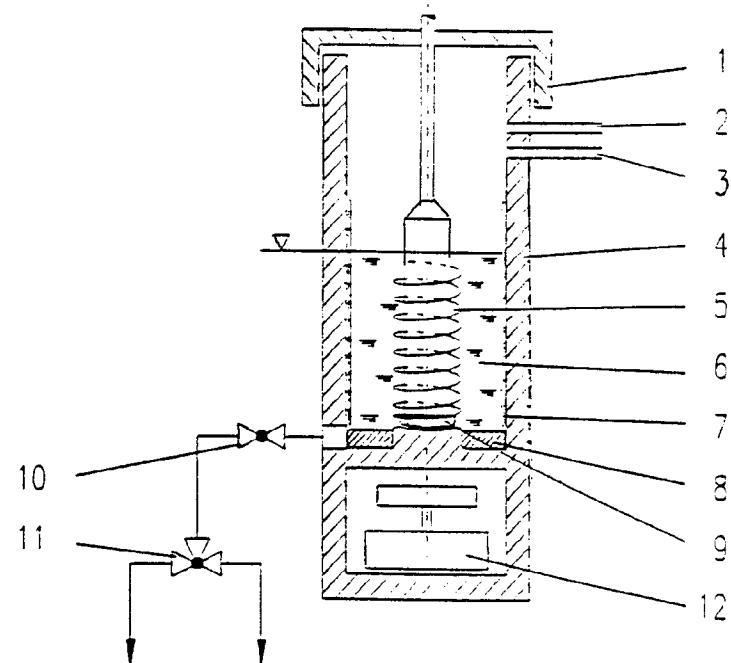
5 23. Verfahren zur Herstellung eines radioaktiven Stents gemäß Anspruch 1 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung, die das radioaktive Isotop in ionischer Form enthält, zusätzlich Salzsäure enthält.

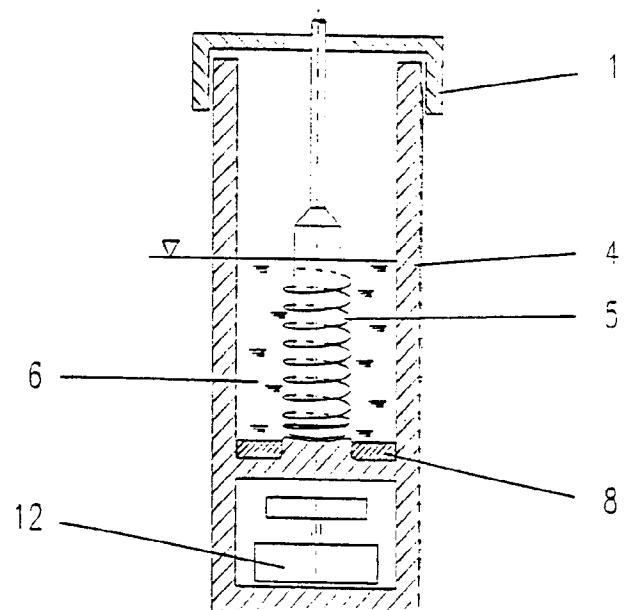
10 24. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 1 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Stents in einem weiteren Verfahrensschritt mit einer Lösung behandelt werden, die Reduktionsmittel und Hydroxycarbonsäuren enthält.

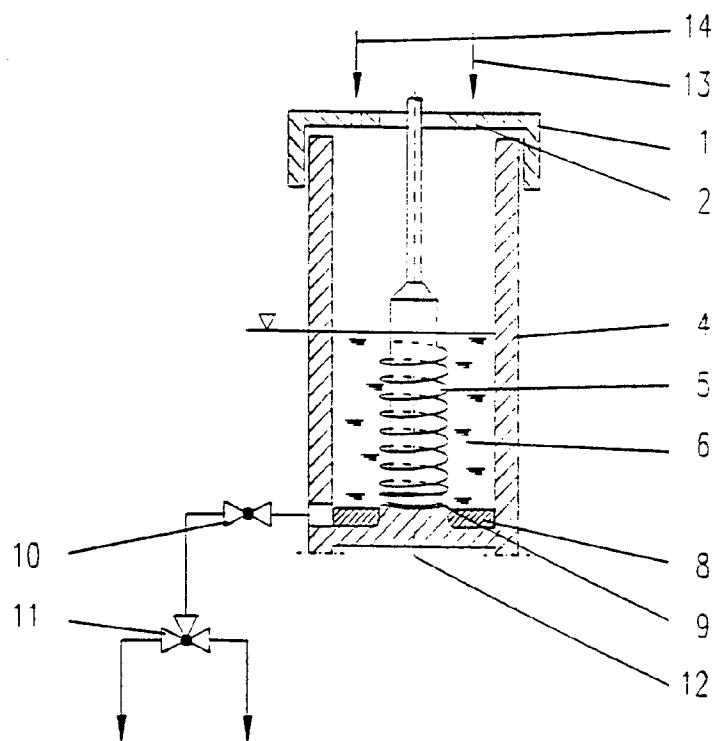
15 25. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 1 oder 19, dadurch gekennzeichnet, daß die Stents in einem weiteren Verfahrensschritt mit einer Lösung behandelt werden, die Alkohole und lipophile Kationen enthält.

20 26. Verfahren zur Herstellung radioaktiver Stents gemäß Anspruch 23, 24 oder 25, dadurch gekennzeichnet, daß der Stent zusätzlich mit einem Polymer versiegelt ist.

27. Verwendung radioaktiver Stents, die oberflächlich mit radioaktiven Isotopen beschichtet sind, zur Herstellung eines Implantates für die Restenoseprophylaxe.

Galvanisierzelle (Abb. 1)

Zementierungszelle (Abb. 2a)

Zementierungszelle (Abb. 2b)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 98/02527

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K51/12 A61L31/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K A61L A61N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category [*]	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	<p>EP 0 819 446 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 21 January 1998</p> <p>see column 1, line 50 - column 2, line 15 see column 5, line 6 - column 6, line 13 see claims 1,5,6,10</p> <p>-----</p> <p>EP 0 433 011 A (FISCHELL ROBERT; FISCHELL TIM A (US)) 19 June 1991</p> <p>see the whole document</p> <p>-----</p>	1,6, 8-14,16, 18,27
X		1,2,6,8, 9,27



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

^{*} Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

11 December 1998

Date of mailing of the international search report

21/12/1998

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Heck, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 98/02527

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)			Publication date
EP 0819446	A	21-01-1998	AU	696973 B	24-09-1998
			AU	2354197 A	29-01-1998
			CA	2206394 A	19-01-1998
			JP	10057382 A	03-03-1998
<hr/>					
EP 0433011	A	19-06-1991	US	5059166 A	22-10-1991
			AT	108635 T	15-08-1994
			AT	149365 T	15-03-1997
			AU	624310 B	04-06-1992
			AU	6795390 A	13-06-1991
			CA	2031891 A	12-06-1991
			DE	69010864 D	25-08-1994
			DE	69010864 T	10-11-1994
			DE	69030118 D	10-04-1997
			DE	69030118 T	12-06-1997
			DK	433011 T	31-10-1994
			EP	0593136 A	20-04-1994
			ES	2058822 T	01-11-1994
			ES	2097972 T	16-04-1997
			JP	2803366 B	24-09-1998
			JP	4126139 A	27-04-1992
			US	5176617 A	05-01-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/02527

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 A61K51/12 A61L31/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 6 A61K A61L A61N

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
P, X	EP 0 819 446 A (ADVANCED CARDIOVASCULAR SYSTEM) 21. Januar 1998 siehe Spalte 1, Zeile 50 – Spalte 2, Zeile 15 siehe Spalte 5, Zeile 6 – Spalte 6, Zeile 13 siehe Ansprüche 1,5,6,10 --- EP 0 433 011 A (FISCHELL ROBERT; FISCHELL TIM A (US)) 19. Juni 1991 siehe das ganze Dokument -----	1,6, 8-14,16, 18,27 1,2,6,8, 9,27
X		

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert,

aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifehaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung,

eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

11. Dezember 1998

21/12/1998

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Heck, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 98/02527

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0819446	A	21-01-1998	AU 696973 B AU 2354197 A CA 2206394 A JP 10057382 A	24-09-1998 29-01-1998 19-01-1998 03-03-1998
EP 0433011	A	19-06-1991	US 5059166 A AT 108635 T AT 149365 T AU 624310 B AU 6795390 A CA 2031891 A DE 69010864 D DE 69010864 T DE 69030118 D DE 69030118 T DK 433011 T EP 0593136 A ES 2058822 T ES 2097972 T JP 2803366 B JP 4126139 A US 5176617 A	22-10-1991 15-08-1994 15-03-1997 04-06-1992 13-06-1991 12-06-1991 25-08-1994 10-11-1994 10-04-1997 12-06-1997 31-10-1994 20-04-1994 01-11-1994 16-04-1997 24-09-1998 27-04-1992 05-01-1993